

介孔生物活性玻璃研究进展



武敬文, 杨岚, 李源静 综述 郭吕华 审校

广州医科大学附属口腔医院 广州口腔病研究所 口腔医学重点实验室 (广州 510140)

【摘要】 生物活性玻璃 (BG) 因其具有良好的成骨性能及生物活性, 已成为骨组织工程领域的研究热点, 但其仍然存在细胞黏附性差、载药量小等不足。介孔生物活性玻璃 (MBG) 是在生物活性玻璃和介孔二氧化硅 (MS) 基础上研制的新型材料, 其内部存在大量的纳米级孔道, 并具有更大的比表面积、更好的生物相容性及生物活性, 因而在骨组织工程领域具有极大的应用前景。本文就介孔生物活性玻璃的制备及其实验研究进展作一综述, 以期对相关研究提供理论基础与实验参考。

【关键词】 介孔生物活性玻璃; 生物活性; 骨组织工程

Research progress on mesoporous bioactive glass

WU Jingwen, YANG Lan, LI Yuanjing, GUO Luhua

Key Laboratory of Oral Medicine, Guangzhou Institute of Oral Disease, Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510140, P.R.China

Corresponding author: GUO Luhua, Email: 562210919@qq.com

【Abstract】 Bioactive glass (BG) has been widely used in bone tissue engineering due to its good osteogenic property and bioactivity, but it still has some deficiencies, such as poor cell adhesion and low osteogenic rate and so on. Mesoporous biological glass (MBG) is a kind of new material originated from BG and mesoporous silica (MS). Because of its large number of nano-channel, large specific surface area, easy degradation, good biocompatibility and biological activity, MBG has great application prospects in the field of bone tissue engineering. This review would present MBG preparation and experimental research in order to provide the theoretical basis and experimental reference for related researches.

【Key words】 mesoporous bioactive glass; bioactivity; bone tissue engineering

引言

生物材料应用于骨缺损修复领域已有很长的历史, 现已成为骨修复材料的热门研究方向, 各种不同的生物材料相继应用于科学研究和临床试验。生物活性玻璃 (bioactive glass, BG) 材料作为骨骼或牙齿替代物植入生物体后, 能在植入界面引发特殊的生物学反应, 进而与骨组织形成牢固结合的复合体, 并具有良好的骨诱导作用^[1], 但目前, BG 仍然存在成骨速率低、载药率低且释放速率快等不足。介孔生物活性玻璃 (mesoporous bioactive glass, MBG) 融合了 BG 和介孔二氧化硅 (mesoporous silica, MS) 等生物材料的优点, 其内部存在大

量的纳米级孔道, 具有明显的纳米材料的独特性质, 同时具有更好的生物相容性及生物活性^[2-4], 因而成为 BG 之后广受研究者们关注的新型材料。在过去的研究中, MBG 的制备方法多种多样, 包括熔融法、微乳法、溶胶凝胶法以及自组装模板法等, 同时在组成成分、表面修饰、孔径结构、药物控释等方面也取得了很大进步, 因而在骨组织工程领域表现出极大的潜力, 使其受到越来越广泛的关注^[5]。本文就 MBG 的制备及其实验研究进展作一综述, 以期对相关研究提供理论基础与实验参考。

1 MBG 及其制备

介孔材料, 根据国际纯粹与应用化学联合会 (international union of pure and applied chemistry, IUPAC) 的命名原则而言, 其孔径应介于 2 ~ 50 nm。最初, 研究人员首先研制出纯硅介孔材料,

而后为了解决纯硅介孔材料其生物活性的不确定性问题,开始将介孔材料这一概念引入BG用以制备MBG^[6-7]。

当前,常用MBG的主要组成成分为CaO-SiO₂-P₂O₅,现在一般使用溶胶-凝胶加入有机模板自组合法来制备。具体操作为:首先制备含有所有前体的溶胶[包括:正硅酸乙酯(tetraethyl orthosilicate, TEOS)、磷酸三乙酯(triethyl phosphate, TEP)、四水硝酸钙(calcium nitrate tetrahydrate, Ca(NO₃)₂·4H₂O)]并加入某些酸或碱性催化剂以及模板剂,然后在室温下形成凝胶,模板剂可以自组装形成胶束,进而胶束的亲水部与无机物自组装形成一个有序的中间相,最后利用高温热处理或其他物理化学手段,除去模板剂后留下的空间即为介孔^[4-5]。当采用不同的催化试剂(盐酸、醋酸、氨水等)和不同的模板剂[聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷三嵌段共聚物(P123和F127)、十六烷基三甲基溴化铵(cetrimonium bromide, CTAB)等]时,也可以获得不同形状及孔径的MBG(如蠕虫型、微球型、有序孔径型)以装载不同尺寸药物及生物活性因子^[5, 8-10]。同时,此法制备的MBG具有较高的表面积,模仿了天然组织的层次结构,并且更接近天然组织生理环境^[5]。另外,实验研究中还可以通过控制MBG的孔径大小及元素比例,改变降解速率、生物学性能及机械学性能,进而满足各种不同组织再生的需求^[11]。

2 MBG的应用研究

2.1 MBG

以CaO-SiO₂-P₂O₅为主要成分的MBG材料植入体内后,溶出的无机离子(如硅、磷、钙等)能够激活生长因子表达、诱导骨组织细胞往成骨方向分化、促进成骨细胞的增殖等作用;同时,材料表面还会形成类似骨中无机矿物的低结晶度磷酸羟基磷灰石层,进而可与骨硬组织形成牢固的骨性键合,起到修复骨组织功能的作用^[12-13]。

2.2 改良MBG

目前,研究者们通过在MBG制备过程中加入不同的金属元素以提升MBG的生物活性。赵大洲^[4]通过水热法制得了稀土元素——铕(Eu)掺杂的球状介孔生物玻璃(Eu-MBG),并研究了其布洛芬(Ibuprofen, IBU)模型药物分子的装载和释放能力。研究表明,Eu-MBG具有球状形貌和多孔结构,同时具有较大的载药量和良好的药物缓释性能。另外,Eu-MBG材料中随着Eu含量越高,促成

骨效果也不断提升^[15]。此外,MBG制备过程中,如果加入低浓度的铽(Tb)或铜(Cu),不仅可以增加其比表面积,加速矿化和骨再生,还能提升材料的抗菌性能且无明显的细胞毒性^[16-17]。

Khan等^[18]、Sriranganathan等^[19]制备了分别添加锶(Sr)和锂(Li)的MBG(Sr-MBG, Li-MBG),研究表明,添加Sr和Li可改变MBG的物理化学性质并促进早期体内骨整合和骨重塑,同时可作为生物活性剂,达到加速骨愈合和更好地锚固骨植入物的目的。将Sr-MBG支架放入已进行双侧卵巢切除术的骨质疏松的大鼠动物模型体内,与MBG支架组和对照组进行比较,用Sr-MBG支架治疗组的大鼠牙周开窗骨缺损有更大的新骨形成比例(46.67%),而MBG支架组和对照组分别为:39.33%和17.50%^[20]。体外实验也表明,Sr-MBG较MBG能够更进一步地促进骨髓间充质干细胞及牙周膜细胞成骨向分化^[21]。

除了金属元素,有研究发现,官能基团修饰后的MBG同样可以提高细胞吸附能力及表面活性。氨基或羧基修饰的MBG支架(分别标记为N-MBG和C-MBG),其体外成骨能力增强^[22-23]。同时,N-MBG有更低的降解速率,在促进骨再生中起着至关重要的作用,甚至可以成为潜在的牙本质再生添加剂用于牙齿材料以促进成牙本质细胞分化^[23]。

2.3 杂化支架

MBG的另一应用是在生物支架材料中加入MBG制作杂化支架,杂化后的支架在机械性能、载药及缓释性能、促进新骨形成的能力等方面均有不同程度的提高^[24-29]。丝素蛋白(silk fibroin, SF)多孔支架中加入MBG,可以提高抗压强度和抗压模量,同时加快复合多孔支架表面骨质羟基磷灰石(hydroxylapatite, HA)的沉积速度^[27]。相比单纯的磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)支架,MBG结合CPC的混合支架(MBG/CPC)在骨再生的初期有更强的骨整合作用,并且对重组人骨形态发生蛋白-2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)的缓释效果更好^[30]。

2.4 表面修饰材料

表面涂层在骨替代材料与生物媒介界面之间的相互作用关系中起着重要作用,通过优化改良不同的表面涂层可以获得理想的支架材料^[31]。目前已有多项研究发现,将MBG材料作为涂层覆盖于支架表面能更有效地提高支架的表面生物活性。与单纯的硅酸钙(calcium silicate, CS)支架和聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid),

PLGA]复合涂层的硅酸钙 (PLGA/CS) 支架相比, MBG 与 PLGA 复合涂层的 CS 支架 (MBG-PLGA/CS) 在模拟体液中具有更好的 HA 矿化活性和机械性能, 细胞的附着能力也有所提升, 同时还可促进细胞增殖和增加碱性磷酸酶活性^[32]。Zhang 等^[33]通过三维 (three dimension, 3D) 打印技术在低温 β 相磷酸三钙 (β -tricalcium phosphate, β -TCP) 支架表面分别加上 MBG 和 BG 的纳米涂层, 形成 MBG- β -TCP 和 BG- β -TCP 支架。与 BG- β -TCP 支架相比, MBG- β -TCP 支架能促进成骨和成血管相关基因表达, 更显著改善 HA 的矿化性能并促进成骨。Zhang 等^[34]用 MBG、BG 与氧化锆 (ZrO_2) 结合, 形成 MBG- ZrO_2 、BG- ZrO_2 和 ZrO_2 共 3 种涂层材料, 分别修饰钛合金 (化学成分: Ti-6Al-4V)。最终体外实验结果表明, MBG- ZrO_2 修饰后的材料成骨作用改善最明显。

2.5 药物输送及控释载体

MBG 内部存在大量介孔结构, 对药物和生长因子具有较大的装载量和良好的缓释作用, 是优良的药物输送和缓释载体^[4]。

研究者们利用溴代十六烷基吡啶 (bromohexadecyl pyridine, CPB) 和 CTAB 分别制备出具有放射状介孔结构的 MBG, 简称为 CPB-rMBG 和 CTAB-rMBG, 两者对阿霉素的载药率均超过了 80%^[35]。Zhang 等^[36]探索 MBG 吸附和释放带有¹²⁵I 标记的骨形态发生蛋白-2 (¹²⁵I-bone morphogenetic protein-2, ¹²⁵I-BMP-2) 的能力。长期控释实验结果证实, MBG 对¹²⁵I-BMP-2 有良好吸附能力和延迟释放能力。

3 展望

大量的实验研究已经证实, MBG 具有良好的骨传导性、骨诱导性、生物相容性和生物活性, 也是优良的药物输送和控释载体, 是一种理想的人工骨材料, 但其作为骨组织工程的支架材料, 在体内新骨形成、支架材料降解及新陈代谢等方面值得进一步研究。随着对 MBG 的微观结构、机械性能、生物活性、体内降解和成骨机制的深入研究, MBG 支架有望作为生长因子和干细胞的载体, 借助生物打印技术制成个性化的生物支架修复骨缺损, 在未来临床骨再生手术中发挥更多的应用。

参考文献

- Hench L L, Splinter R J, Allen W C, *et al.* Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res A*, 1971, 5(6): 117-141.
- Hench L L, Jones J R. Bioactive glasses: frontiers and challenges. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2015, 3: 194.
- 马鹏飞, 李日红, 张龙. 溶胶-凝胶法制备高比表面积铝磷钙生物活性玻璃. *无机材料学报*, 2017, 32(1): 107-112.
- 周子燕, 何星. 载药介孔生物玻璃治疗骨髓炎的研究进展. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 84-86.
- 余翠霞, 葛飞, 翁文剑, 等. 介/纳孔生物玻璃薄膜的孔结构调控及其 BSA 吸附. *稀有金属材料与工程*, 2016, 45(s1): 567-571.
- Gentleman E, Fredholm Y C, Jell G, *et al.* The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts *in vitro*. *Biomaterials*, 2010, 31(14): 3949-3956.
- Innocenzi P, Malfatti L, Soler-Illia G J A A Hierarchical mesoporous films: from self-assembly to porosity with different length scales. *Chemistry of Materials*, 2011, 23(10): 2501-2509.
- Zhou Yinghong, Shi Mengchao, Jones J R, *et al.* Strategies to direct vascularisation using mesoporous bioactive glass-based biomaterials for bone regeneration. *International Materials Reviews*, 2017, 62(7): 392-414.
- Tsigkou O, Labbaf S, Stevens M M, *et al.* Monodispersed bioactive glass submicron particles and their effect on bone marrow and adipose tissue-derived stem cells. *Adv Healthc Mater*, 2014, 3(1): 115-125.
- Shah A T, Ain Q, Chaudhry A A, *et al.* A study of the effect of precursors on physical and biological properties of mesoporous bioactive glass. *Journal of Materials Science*, 2015, 50(4): 1794-1804.
- Mathew R, Turdean-Ionescu C, Yu Yang, *et al.* Proton environments in biomimetic Calcium phosphates formed from mesoporous bioactive CaO-SiO₂-P₂O₅ glasses *in vitro*: insights from Solid-State NMR. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*, 2017, 121(24): 13223-13238.
- Hench L L. Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 1991, 74(7): 1487-1510.
- Li B, Luo W, Wang Y, *et al.* Bioactive SiO₂-CaO-P₂O₅, hollow nanospheres for drug delivery. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2016, 447: 98-103.
- 赵大洲. 掺杂 Eu³⁺ 球状介孔生物玻璃的药物缓释研究. *陕西师范大学学报: 自然科学版*, 2016, 44(3): 64-68.
- Wu Chengtie, Xia Lunguo, Han Pingping, *et al.* Europium-Containing mesoporous bioactive glass scaffolds for stimulating *in vitro* and *in vivo* osteogenesis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(18): 11342-11354.
- Wang Xiang, Zhang Ying, Lin Chuan, *et al.* Sol-gel derived terbium-containing mesoporous bioactive glasses nanospheres: *in vitro* hydroxyapatite formation and drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 406-415.
- Bari A, Bloise N, Fiorilli S, *et al.* Copper-containing mesoporous bioactive glass nanoparticles as multifunctional agent for bone regeneration. *Acta Biomater*, 2017, 55: 493-504.
- Khan P K, Mahato A, Kundu B, *et al.* Influence of single and binary doping of Strontium and lithium on *in vivo* biological properties of bioactive glass scaffolds. *Sci Rep*, 2016, 6: 32964.
- Sriranganathan D, Kanwal N, Hing K A, *et al.* Strontium substituted bioactive glasses for tissue engineered scaffolds: the importance of octacalcium phosphate. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(2): 39.
- Zhang Yufeng, Wei Lingfei, Wu Chengtie, *et al.* Periodontal

- regeneration using strontium-loaded mesoporous bioactive glass scaffolds in osteoporotic rats. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104527.
- 21 Wu C, Chang J. Strontium-containing mesoporous bioactive glass for regeneration of osteoporotic bone and periodontal tissue// *Nanobioceramics for Healthcare Applications*. 2017: 187-212.
 - 22 Zhang Xingdi, Zeng Deliang, Li Nan, *et al.* Functionalized mesoporous bioactive glass scaffolds for enhanced bone tissue regeneration. *Sci Rep*, 2016, 6: 19361.
 - 23 Lee J H, Kang M S, Mahapatra C, *et al.* Effect of aminated mesoporous bioactive glass nanoparticles on the differentiation of dental pulp stem cells. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150727.
 - 24 Hsu F Y, Weng Ruchun, Lin H M, *et al.* A biomimetic extracellular matrix composed of mesoporous bioactive glass as a bone graft material. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2015, 212: 56-65.
 - 25 郭志豪, 田林强, 刘槃, 等. 丝素蛋白/介孔生物玻璃陶瓷复合材料修复颅骨缺损. *中国组织工程研究*, 2017, 21(2): 192-196.
 - 26 Chen Xiaohui, Zhao Yanbing, Geng S, *et al.* *In vivo* experimental study on bone regeneration in critical bone defects using PIB nanogels/boron-containing mesoporous bioactive glass composite scaffold. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 839-846.
 - 27 李静静, 朱海霖, 雷彩虹, 等. 介孔生物玻璃/丝素蛋白复合多孔海绵的结构及止血性能研究. *功能材料*, 2017, 48(2): 2096-2101.
 - 28 Qi Xin, Pei Peng, Zhu Min, *et al.* Three dimensional printing of calcium sulfate and mesoporous bioactive glass scaffolds for improving bone regeneration *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*, 2017, 7: 42556.
 - 29 Cai Yanrong, Guo Lieping, Shen Hongxing, *et al.* Degradability, bioactivity, and osteogenesis of biocomposite scaffolds of lithium-containing mesoporous bioglass and mPEG-PLGA-b-PLL copolymer. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 4125-4136.
 - 30 Li Nan, Jiang Chuan, Zhang Xingdi, *et al.* Preparation of an rhBMP-2 loaded mesoporous bioactive glass/calcium phosphate cement porous composite scaffold for rapid bone tissue regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(43): 8558-8566.
 - 31 Kingshott P, Andersson G, Mcarthur S L, *et al.* Surface modification and chemical surface analysis of biomaterials. *Curr Opin Chem Biol*, 2011, 15(5): 667-676.
 - 32 Shi Mengchao, Zhai Dong, Zhao Lang, *et al.* Nanosized mesoporous bioactive glass/poly(lactic-co-glycolic acid) composite-coated CaSiO₃ scaffolds with multifunctional properties for bone tissue engineering. *Biomed Research International*, 2014, 2014: 323046.
 - 33 Zhang Yali, Xia Lunguo, Zhai Dong, *et al.* Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis. *Nanoscale*, 2015, 7(45): 19207-19221.
 - 34 Zhang Yali, Chen Lei, Shi Mengchao, *et al.* Mesoporous bioactive glass nanolayer-modified zirconia coatings on Ti-6Al-4V with improved *in vitro* bioactivity. *International Journal of Applied Glass Science*, 2016, 7(2): 216-228.
 - 35 Li Xian, Miao Guohou, Chen Xiaofeng, *et al.* Investigation of radial mesoporous bioactive glass particles as drug carriers for inhibition of tumor cells. *Science of Advanced Materials*, 2017, 9(3/4): 562-570.
 - 36 Zhang Quan, Zhang Y E, Chen Wenjun, *et al.* Long-term controlled release of 125I-tagged BMP-2 by mesoporous bioactive glass with ordered nanopores. *Experimental Therapeutic Medicine*, 2013, 6(6): 1443-1448.

收稿日期: 2017-06-27 修回日期: 2018-06-14

本文编辑: 陈咏竹

(上接第646页; *Continued from Page 646*)

- 24 Su Dihan, Jiang Libo, Chen Xin, *et al.* Enhancing the gelation and bioactivity of injectable silk fibroin hydrogel with laponite nanoplatelets. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(15): 9619-9628.
- 25 Wong P F C, Patwardhan S V, Belton D J, *et al.* Novel nanocomposites from spider silk-silica fusion (chimeric) proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(25): 9428-9433.
- 26 Plowright R, Dinjaski N, Zhou Shun, *et al.* Influence of silk-silica fusion protein design on silica condensation *in vitro* and cellular calcification. *RSC Adv*, 2016, 6(26): 21776-21788.
- 27 Canabady-Rochelle L L, Belton D J, Deschaume O, *et al.* Bioinspired silicification of silica-binding peptide-silk protein chimeras: comparison of chemically and genetically produced proteins. *Biomacromolecules*, 2012, 13(3): 683-690.
- 28 Zhou S, Huang W, Belton D J, *et al.* Control of silicification by genetically engineered fusion proteins: silk-silica binding peptides (SiBPs). *Acta Biomaterialia*, 2015, 15: 173-180.
- 29 Belton D J, Mieszawska A J, Currie H A, *et al.* Silk-silica composites from genetically engineered chimeric proteins: materials properties correlate with silica condensation rate and colloidal stability of the proteins in aqueous solution. *Langmuir*, 2012, 28(9): 4373-4381.
- 30 Mieszawska A J, Nadkarni L D, Perry C C, *et al.* Nanoscale control of silica particle formation via silk-silica fusion proteins for bone regeneration. *Chem Mater*, 2010, 22(20): 5780-5785.

收稿日期: 2017-05-10 修回日期: 2017-08-02

本文编辑: 李蓓兰